

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁴ A61K 9/10	A1	(11) 国際公開番号 WO 89/ 03671 (43) 国際公開日 1989年5月5日 (05.05.89)
(21) 国際出願番号 PCT/JP88/01090 (22) 国際出願日 1988年10月27日 (27. 10. 88) (31) 優先権主張番号 特願昭 62-274345 特願昭 63-227329 (32) 優先日 1987年10月29日 (29. 10. 87) 1988年9月9日 (09. 09. 88) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩田基数 (IWATA, Motokazu) (JP/JP) 〒569 大阪府高槻市古首町1丁目26番29号 Osaka, (JP) 田中照和 (TANAKA, Terukazu) (JP/JP) 〒546 大阪府大阪市東住吉区南田辺2丁目10番1号 Osaka, (JP) 児島健次 (KOJIMA, Kenji) (JP/JP) 〒639-21 奈良県北葛城郡当麻町兵家1450番地の9 Nara, (JP)		(74) 代理人 弁理士 小島田平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE PREPARATION

(54) 発明の名称 持続性製剤

(57) Abstract

A sustained-release preparation which comprises at least the following three components: (a) a water-soluble substance having a drug activity; (b) a surfactant having an HLB value of up to 5; and (c) an oily medium. This preparation can retain the concentration of the water-soluble substance having a drug effect in blood, lymph and/or focus on an effective level. Therefore the preparation allows the substance to sufficiently exert its effect in the above-described sites and can prevent adverse effects to be caused in undesired sites, thus being useful in pharmacotherapy.

(57) 要約

少なくとも次の 3 成分からなる持続性製剤。

(a) 水溶性で薬効を有する物質

(b) H L B 値が 5 以下である界面活性剤

(c) 油性媒体

本発明の持続性製剤は、水溶性で薬効を有する物質の血中、リンパ液中及び / 又は病巣中濃度が持続する。このため、その物質を上記の部位で十分作用させることができ、更に、発現させたくない部位で作用することによる副作用を避けることができ、薬物治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャード
CM	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	ML	マリ		

1
明 細 書

持 続 性 製 剤

技 術 分 野

本発明は、水溶性で薬効を有する物質（以下「水溶性物質」という）の血中、リンパ液中及び／又は病巣中濃度の

5 持続を目的とする製剤に関する。更に詳しくは、少なくとも次の3成分からなる持続性製剤（以下「本発明の製剤」という）に関する。

(a) 水溶性で薬効を有する物質

(b) H L B 値が5以下である界面活性剤

10 (c) 油性媒体

背景技術

従来、持続性製剤として、特開昭60-97918号、同60-12617号及び同62-230729号記載のものがあるが、いずれも成分(b)を含んでいない点で、本発明とは全く異なる。

15 一方、界面活性剤を用いた持続性製剤としては、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロック共重合体のゲル形成を利用した製剤の報告（Int. J. Pharm., 32, 223 (1986)）がある。これには成分(c)が含まれておらず、従ってそれに伴う作用も本発明の製剤とは全く異なる。

20 発明の開示

生体内で不安定な物質は半減期が短いため、血中、リンパ液中及び／又は病巣中濃度の持続が困難である。一方、生体内で安定な物質の中にも、病巣近傍での滞留時間の短いものがありこの持続化が望まれている。

- 5 本発明者等は鋭意研究の結果、上記本発明の製剤が、そこに含まれている水溶性物質の持続化を達成できることを見出し、本発明を完成した。

本発明の製剤の構成成分である成分(a)としては、例えば癌壊死因子（以下「TNF」という）、インターロイキン1
10 α （以下「IL-1 α 」と略す）、インターフェロン、マクロファージ活性化因子、コロニー刺激因子、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、インスリン、血液凝固第Ⅷ因子、ネオカルチノスタチン等の生理活性蛋白、ペニシリン、セファロスポ
15 リン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、 β -シトシンアラビノサイド、セファロリジン、セファレキシン、硫酸ブレオマイシン、ダウノルビシン等の抗生物質、塩酸モルヒネ、塩酸プロカイン等の鎮痛剤、塩酸メクロフェノキセート等の脳代謝改善剤が挙げられる。特に好ましい物質
20 としては、ヒトTNF及びヒトIL-1 α 等の生理活性蛋白が挙げられる。成分(a)の使用量は成分(b)と成分(c)の総量に対して、15W/W%以下であることが好ましい。

成分(a)は単独の物質であってもよいが、その物質の活性

3

賦活剤及び/又はその物質と相加又は相乗的効果を有する他の成分（例えば、TNF の場合には、IFN, インターロイキン 2, レンチナン, アクチノマイシン D, アクチノマイシン C 又はアドリアマイシン等）の 1 種以上との組み合わせであってよい。

成分 (b) は本発明の製剤中の成分 (a) を含有する微粒子の凝集を防止し、更に生体内で本発明の製剤を安定化する作用を有する。

成分 (b) としては、例えばトリオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン等が挙げられ、H L B 値が 4 以下であるもの、例えばセスキオレイン酸ソルビタン (H L B 値 3.7) が好ましい。

成分 (b) の使用量は成分 (c) に対して 50 W/W% 以下であり、3 ~ 10 W/W% であることが好ましく、2 ~ 6 W/W% であることがより好ましい。

成分 (c) は生体内で成分 (a) を保持する作用を有する。

成分 (c) としては、例えば、ゴマ油、落花生油、綿実油、大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセライド、オリーブ油、とうもろこし油、ひまし油、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、酢酸トコフェロール等が挙げられ、特に注射用として用いられるゴマ油、大豆油、ヨード化ケシ油脂肪酸エチ

ルエステル、酢酸トコフェロール、ひまし油又はこれらの混合物が好ましい。

本発明の効果をより高めるには、成分(a)の安定化剤を加えるのが好ましい。特に成分(a)がヒトTNFであるときには、
5 ゼラチン、アルブミン、グロブリン、プロタミン、トレハロース、D-グルコース他の、特開昭58-174330号、同59-20225号及び同59-39829号記載の安定化剤を添加するのがよく、成分(a)がヒトIL-1 α であるときには、ゼラチン、アルブミン、デキストラン、トレハロース等を添加するのが
10 よい。

成分(a)の放出を制御するには、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、精製卵黄レシチン、大豆レシチン、水素添加レシチン等の成分(b)とは異なる界面活性剤やコレステロール等を添加するのが好ましい。このような界面活性剤は、
15 成分(a)の微粒子化作用をも有する。

成分(a)の安定化剤、成分(a)の放出制御剤、成分(b)及び成分(c)はそれぞれ1種に限られず、複数種のを組み合わせ用いてもよい。

本発明の製剤の製造概略の一例を以下に説明する。成分
20 (a)の水溶性物質及びその安定化剤を水に加えてよく攪拌し、必要に応じて加温又は冷却して、均一な水溶液とする。このとき、安定化剤のpHによっては、緩衝液を加えて成分(a)を最も安定化させるpH付近にもってくる必要がある。

5

この水溶液に次の①，②を加え、攪拌機，ホモジナイザー，超音波乳化機，フロージェットミキサー，マントンゴーリンホモジナイザー等を用いて乳化し、得られたエマルジョンを凍結乾燥することにより、成分(a)の水溶性物質を

5 微粒子化する。凍結乾燥前に成分(a)の放出制御剤（例えばコレステロール等）を加えてもよい。

①水と混じらず、水溶性物質を凍結乾燥するために用い得る有機溶媒

②成分(b)の界面活性剤

10 この微粒子を、上記のホモジナイザー等を用い、成分(b)の界面活性剤を加えた成分(c)の油性媒体中に懸濁させることにより、本発明の製剤を得ることができる。又、この微粒子に上記媒体を添付した用時懸濁型の製剤とすることもできる。

15 本発明の製剤は、投与前にはサスペンション状態であるが、投与後生体内で自然乳化して油滴内に水溶性物質が懸濁されたO/Wエマルジョンとなり、更に時間の経過と共に、水溶性物質が生体内の水分を吸収、溶解することにより、W/O/Wエマルジョンの形をとる。本発明の製剤は、投与し

20 たとき、生体内でW/O/Wエマルジョンを形成することにより、水溶性物質の濃度持続化を達成する。

本発明の製剤の投与経路としては、注射，外用，直腸，経鼻，経皮投与等の非経口投与が挙げられるが、中でも注

射が好ましく、特に局所注射、筋肉内注射、皮下注射、
皮内注射、動脈内注射が好ましい。

図面の簡単な説明

図 1、2 はともに、in vitro における pH7 のリン酸緩
5 衝生理食塩液中でのヒト IL-1 α の放出曲線であり、丸印が
本発明の製剤、四角印が対照 IL-1 α 製剤である。

図 3 はマウス大腿伸筋内投与後の血中濃度の推移を、図
4 はラット胃壁内投与後のリンパ液中濃度の推移を示した
もので、いずれも黒丸印が本発明の製剤、白丸印が対照
10 TNF 水溶液である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実験例、実施例を挙げて、本発明の製剤の効果を
説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実験例 1

15 後記実施例 1 で作製した本製剤と、同力価のヒト IL-1 α
を含有する対照製剤について、それぞれ in vitro で放出
試験を行った。放出量の時間的推移を EIA 法によって測定
した。対照製剤は次の様にして調製した。特開昭 61-271222
の実施例 2 で調製したヒト IL-1 α 5 ml と 20W/V%ゼラチン水
20 溶液 (0.05M, pH7 リン酸緩衝液含有) 5ml を均一に混合攪拌
し、水溶液を得た。これを凍結乾燥後粉碎し、できた粉末
0.2g に大豆油 7 ml を加え、ホモジナイザーを用いて粉末粒
子を均一に懸濁させることにより製造した。

結果を図 1 に示す。図 1 からわかるように、本製剤は持続傾向を示し、90分後のヒト IL-1 α 放出量は、対照製剤で約 80% であるのに対し、本製剤では約 30% であった。

実験例 2

5 後記実施例 2 で作製した本製剤について、in vitro で放出試験を行った。放出量の時間的推移を EIA 法によって測定した。結果を図 2 に示す。図 2 から、成分 (c) として酢酸トコフェロールを用いた実施例 2 の製剤は、30 時間かけてようやく約 30% が放出されたことがわかる。従って、成分
10 分 (c) として大豆油を用いる（実施例 1）よりも、酢酸トコフェロールを用いる方が持続度が高いことがわかる。

実施例 1

特開昭 61-271222 の実施例 2 で調製したヒト IL-1 α （力価 8.5 mg/ml）5 ml と 20W/V%ゼラチン水溶液（0.05M, pH7
15 リン酸緩衝液含有）5 ml を均一に混合攪拌し、水溶液 A を得た。

別に、精製卵黄レシチン 0.25g, コレステロール 0.25g をシクロヘキサン 50ml に溶解し、シクロヘキサン溶液 B を得た。次に水溶液 A 及びシクロヘキサン溶液 B を混合攪拌し、
20 超音波ホモジナイザーにより乳化してエマルジョンを得た。このエマルジョンを凍結乾燥し得られた粉末 0.24g に 4 W/V%のセスキオレイン酸ソルビタンを含む大豆油 7 ml を加え、上記ホモジナイザーを用いて粉末粒子を均一に懸濁さ

8

せることにより、ヒト IL-1 α を含む油性の懸濁型持続性製剤を得た。

本発明の製剤はそのまま投与できる形のもの、用時懸濁型のもののいずれも、5℃で3か月間安定である。

5 実施例 2

実施例 1 で得たヒト IL-1 α を含有する粉末 0.24g に 4 W/V%のセスキオレイン酸ソルビタンを含む酢酸トコフェロール 7 mlを加え、ホモジナイザーを用いて粉末粒子を油相中に均一に懸濁させることにより、ヒト IL-1 α を含む油性
10 の懸濁型持続性製剤を得た。

実験例 3

後記実施例 3 で作製した油性懸濁型製剤と、対照として同力価の、特開昭 60-232097 の実施例 3 で調製したヒト TNF 水溶液をそれぞれマウス大腿伸筋内に投与し、血中濃
15 度の時間的推移を EIA 法によって測定した。

マウスは各時点においてそれぞれ 4 匹ずつ用い、投与量は各々 3×10^4 JRU (Japan Reference Unitの略; 以下同様) とした。測定値は 4 匹の平均値を用いた。

結果を図 3 に示す。図 3 からわかる様に、油性懸濁型の
20 本製剤は持続傾向を示し、14時間後も 380 JRU/mlの血中濃度が持続されている。

実験例 4

後記実施例 3 で作製した油性懸濁型製剤と、対照として

同力価の実験例 3 で用いた TNF 水溶液をそれぞれラット胃壁内に投与し、胸管リンパより採取したリンパ液中の濃度の時間的推移を EIA 法によって測定した。

ラットは 4 匹を用い、投与量は各々 1×10^5 JRU とした。

- 5 結果を図 4 に示す。図 4 からわかる様に、油性懸濁型の本製剤は持続傾向を示し、8 時間後も 920 JRU/ml のリンパ液中濃度が持続されている。

実施例 3

特開昭 60-232097 の実施例 3 で調製したヒト TNF 水溶液

- 10 (力価 2×10^7 JRU/ml) 5 ml と 20W/V%ゼラチン水溶液

(0.05M, pH7 リン酸緩衝液含有) 5 ml を均一に混合攪拌し、水溶液 A を得た。別に、精製卵黄レシチン 0.25g, コレステロール 0.25g をシクロヘキサン 50ml に溶解し、シクロヘキサン溶液 B を得た。

- 15 次に、水溶液 A 及びシクロヘキサン溶液 B を混合攪拌し超音波ホモジナイザーにより乳化してエマルションを得た。このエマルションを凍結乾燥し得られた粉末 0.24g に 6 W/V%のセスキオレイン酸ソルビタンを含む大豆油 7 ml を加え、上記ホモジナイザーを用いて粉末粒子を油相中に均一
- 20 に懸濁させることにより、ヒト TNF を含む油状懸濁型の持続性製剤を得た。

本発明の製剤は、そのまま投与できる形のもの、用時懸濁型のもののいずれも、5℃で3か月間安定である。

産業上の利用可能性

本発明の製剤は、水溶液物質の血中、リンパ液中及び/
又は病巣内濃度が持続するので、水溶液物質の効果的な治
療が期待できる。

請 求 の 範 囲

1. 少なくとも次の3成分からなる持続性製剤。

(a) 水溶性で薬効を有する物質

(b) H L B 値が5以下である界面活性剤

(c) 油性媒体

5 2. 成分(a)の安定化剤を含む請求の範囲第1項記載の持続性製剤。

3. 成分(a)の放出制御剤を含む請求の範囲第1項記載の持続性製剤。

10 4. 成分(a)がヒト癌壊死因子である請求の範囲第1項又は第2項記載の持続性製剤。

5. 成分(a)がヒトインターロイキン1 α である請求の範囲第1項又は第2項記載の持続性製剤。

6. 成分(b)がH L B 値4以下の界面活性剤である請求の範囲第1項又は第2項記載の持続性製剤。

15 7. 成分(b)がソルビタン脂肪酸エステル類である請求の範囲第1項又は第2項記載の持続性製剤。

8. 成分(c)が注射用油性媒体である請求の範囲第1項又は第2項記載の持続性製剤。

20 9. 成分(c)が酢酸トコフェロール又はひまし油である請求の範囲第8項記載の持続性製剤。

10. 成分(a)の安定化剤がゼラチン, アルブミン, デキス

12

トラン又はトレハロースである請求の範囲第2項記載の持続性製剤。

11. 成分(a)の放出制御剤がポリオキシエチレン硬化ヒマシ油, 精製卵黄レシチン又はコレステロールである請求の
5 範囲第3項記載の持続性製剤。

12. 成分(a)がヒト癌壊死因子であり、成分(b)がセスキオレイン酸ソルビタンであり、成分(c)が大豆油又はゴマ油である請求の範囲第1項記載の持続性製剤。

13. 成分(a)がヒトインターロイキン 1α であり、成分(b)
10 がセスキオレイン酸ソルビタンであり、成分(c)が大豆油, ゴマ油, ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル又は酢酸トコフェロールである請求の範囲第1項記載の持続性製剤。

14. 水溶性で薬効を有する物質を微粒子化し、HLB値
15 が5以下の界面活性剤を含んだ油性媒体に懸濁させること
を特徴とする持続性製剤の製造方法。

1/2

図 1

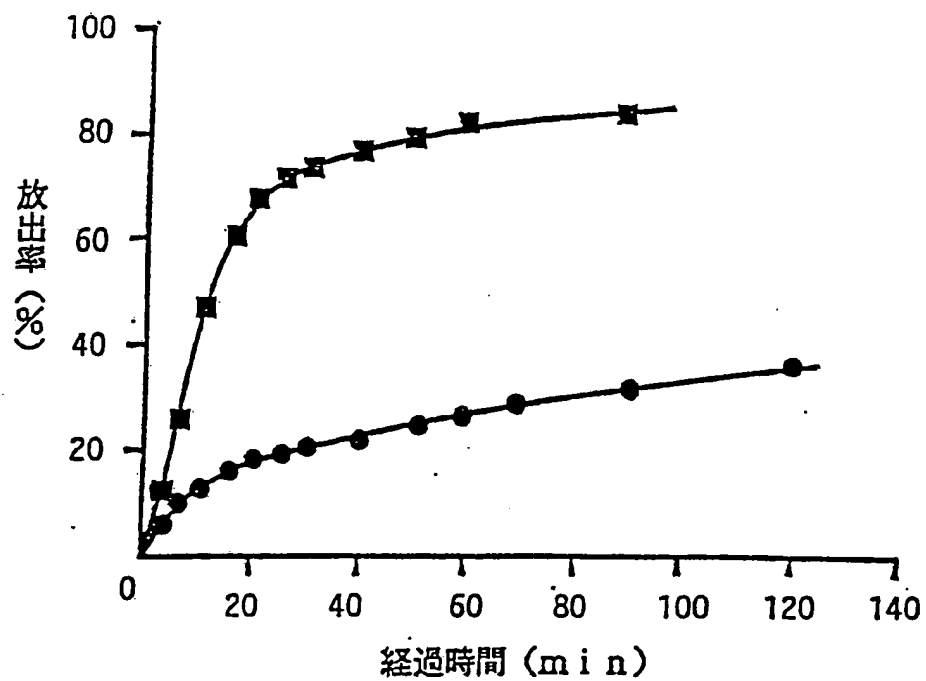
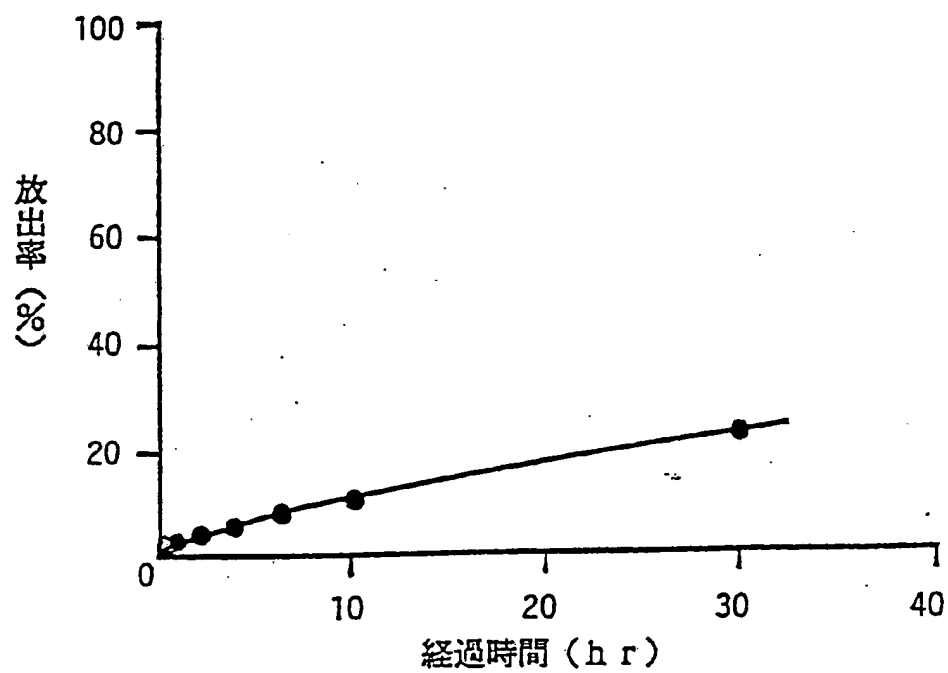


図 2



2 / 2

図 3

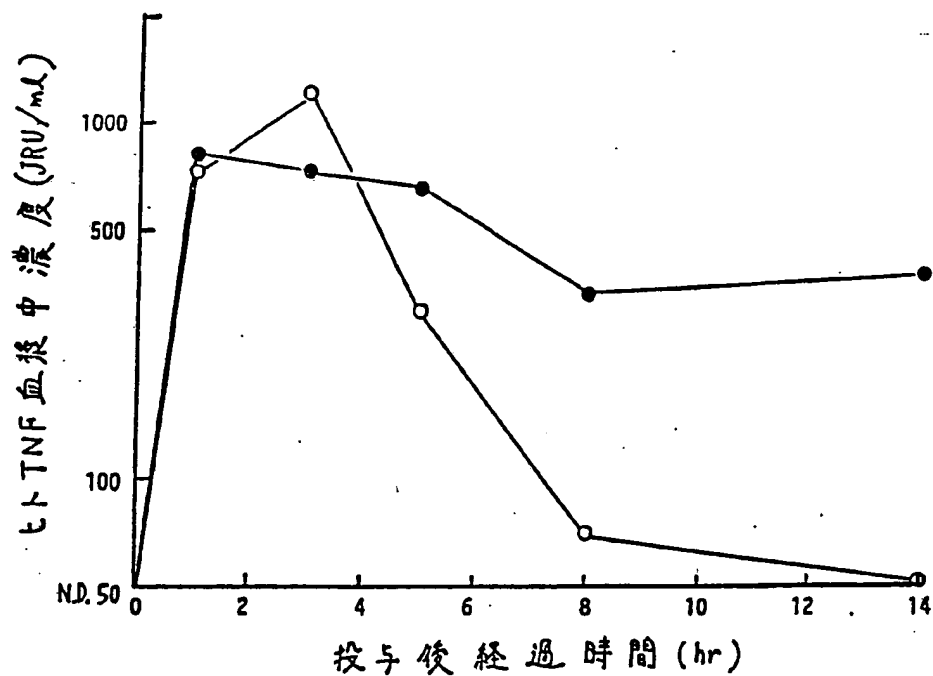
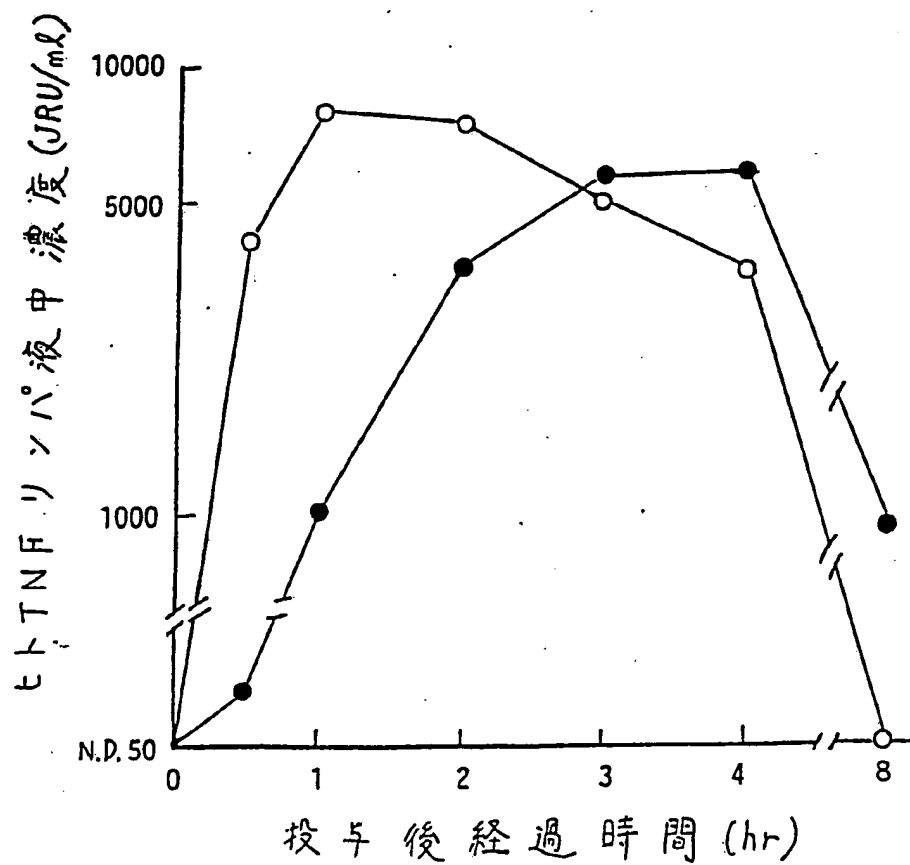


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP88/01090

I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Int.Cl⁴ A61K9/10 </div>														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Minimum Documentation Searched ⁷ </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <th style="width: 20%;">Classification System</th> <th style="width: 80%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">IPC</td> <td>A61K9/00, A61K9/02, A61K9/08, A61K9/10, A61K47/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ </div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	A61K9/00, A61K9/02, A61K9/08, A61K9/10, A61K47/00								
Classification System	Classification Symbols													
IPC	A61K9/00, A61K9/02, A61K9/08, A61K9/10, A61K47/00													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category [*]</th> <th style="width: 60%;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 30%;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X, Y</td> <td>JP, A, 48-88220 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 19 November 1973 (19. 11. 73) Page 1, left column, lines 5 to 6, page 1, right column, lines 10 to 12 (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X, Y</td> <td>JP, A, 55-81812 (Kowa Corp.) 20 June 1980 (20. 06. 80) Page 1, left column, lines 5 to 8, page 4, right column, lines 1 to 5 (Family: none)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X, Y</td> <td>JP, A, 52-44222 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 7 April 1977 (07. 04. 77) Page 1, left column, lines 5 to 10, page 3, left column, upper part, lines 4 to 19 & DE, A1, 2641819 & FR, B1, 2371926 & GB, A, 1563311 & AT, B, 344327 & CA, A1, 1050426 & DK, A, 431876</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-14</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X, Y	JP, A, 48-88220 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 19 November 1973 (19. 11. 73) Page 1, left column, lines 5 to 6, page 1, right column, lines 10 to 12 (Family: none)	1-14	X, Y	JP, A, 55-81812 (Kowa Corp.) 20 June 1980 (20. 06. 80) Page 1, left column, lines 5 to 8, page 4, right column, lines 1 to 5 (Family: none)	1-14	X, Y	JP, A, 52-44222 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 7 April 1977 (07. 04. 77) Page 1, left column, lines 5 to 10, page 3, left column, upper part, lines 4 to 19 & DE, A1, 2641819 & FR, B1, 2371926 & GB, A, 1563311 & AT, B, 344327 & CA, A1, 1050426 & DK, A, 431876	1-14
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
X, Y	JP, A, 48-88220 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 19 November 1973 (19. 11. 73) Page 1, left column, lines 5 to 6, page 1, right column, lines 10 to 12 (Family: none)	1-14												
X, Y	JP, A, 55-81812 (Kowa Corp.) 20 June 1980 (20. 06. 80) Page 1, left column, lines 5 to 8, page 4, right column, lines 1 to 5 (Family: none)	1-14												
X, Y	JP, A, 52-44222 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 7 April 1977 (07. 04. 77) Page 1, left column, lines 5 to 10, page 3, left column, upper part, lines 4 to 19 & DE, A1, 2641819 & FR, B1, 2371926 & GB, A, 1563311 & AT, B, 344327 & CA, A1, 1050426 & DK, A, 431876	1-14												
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family												
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1988 (16. 11. 88) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report November 28, 1988 (28. 11. 88) </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority Japanese Patent Office </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1988 (16. 11. 88)	Date of Mailing of this International Search Report November 28, 1988 (28. 11. 88)	International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search November 16, 1988 (16. 11. 88)	Date of Mailing of this International Search Report November 28, 1988 (28. 11. 88)													
International Searching Authority Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer													

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

X, Y	JP, A, 52-87218 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 20 July 1977 (20. 07. 77) Page 1, left column, lines 5 to 8, page 3, left column, lower part, line 9 to page 3, right column, lower part, line 2 (Family: none)	1-14
Y	JP, A, 61-50923 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) 13 March 1986 (13. 03. 86) Page 1, left column, line 5 to page 2, right column, upper part, line 11	4, 12

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹⁰

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers..... because they relate to subject matter¹² not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out¹², specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Y	(Family: none) JP, A, 62-32887 (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) 12 February 1987 (12. 02. 87) Page 5, left column, upper part, line 15 to page 5, right column, upper part, line 11 (Family: none)	5, 13
Y	Iyakuhin Tenkabutsu Kenkyukai-hen [Jitsuyo Iyakuhin Tenkabutsu] 5 March 1974 (05. 03. 74) Kagaku Kogyo-sha Kabushiki Kaisha P.4, 112-113	2, 10

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹⁰

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers..... because they relate to subject matter¹² not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out¹³, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A 61 K 9 / 1 0			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分類体系	分類記号		
IPC	A 61 K 9 / 0 0, A 61 K 9 / 0 2, A 61 K 9 / 0 8, A 61 K 9 / 1 0, A 61 K 4 7 / 0 0		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		請求の範囲の番号
X, Y	JP, A, 48-88220 (協和醸酵工業株式会社) 19. 11月. 1973 (19. 11. 73) 第1頁左欄第5行目-第6行目, 第1頁右欄第10行目 -第12行目 (ファミリーなし)		1-14
X, Y	JP, A, 55-81812 (興和株式会社) 20. 6月. 1980 (20. 06. 80) 第1頁左欄第5行目-第8行目, 第4頁右欄第1行目- 第5行目 (ファミリーなし)		1-14
X, Y	JP, A, 52-44222 (山之内製薬株式会社) 7. 4月. 1977 (07. 04. 77) 第1頁左欄第5行目-第10行目, 第3頁左欄上段 第4行目-第19行目 & DE, A1, 2641819 & FR, B1, 2371926 & GB, A, 1563311 & AT, B, 344327 & CA, A1, 1050426 & DK, A, 431876		1-14
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の 日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解 のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新 規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進 歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 16. 11. 88		国際調査報告の発送日 28.11.88	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 柿 沢 恵 子 ㊞	

第2ページから続く情報

(Ⅱ 欄の続き)		
X, Y	JP, A, 52-87218 (山之内製薬株式会社) 20. 7月, 1977 (20. 07. 77) 第1頁左欄第5行目-第8行目, 第3頁左欄下段 第9行目-同頁右欄下段第2行目 (ファミリーなし)	1-14
Y	JP, A, 61-50923 (大日本製薬株式会社) 13. 3月, 1986 (13. 03. 86) 第1頁左欄第5行目-第2頁右欄上段第11行目 (ファミリーなし)	4, 12
Y	JP, A, 62-32887 (大日本製薬株式会社)	5, 13

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲_____は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

2. ☐ 請求の範囲_____は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲_____は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____

3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____

4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。

☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の カテゴリー	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
	<p>12. 2月. 1987 (12. 02. 87)</p> <p>第5頁左欄上段第15行目 - 同頁右欄上段第11行目 (ファミリーなし)</p>	
Y	<p>医薬品添加物研究会編「実用医薬品添加物」</p> <p>5. 3月. 1974 (05. 03. 74)</p> <p>株式会社化学工業社 P. 4, 112-113</p>	2 10